

卵圆孔未闭相关卒中的研究进展

何露*, 余震#

重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

摘要

卵圆孔未闭(PFO)发生率高, 约1/4的成人存在PFO。近一半隐源性卒中(CS)患者具有PFO。PFO与CS相关性预测及检查手段成为研究热点, 从而为卵圆孔未闭相关卒中(PFO-AS)的治疗提供依据。目前, PFO-AS的治疗方法主要包括介入封堵治疗和药物治疗, 且各种治疗方法各有利弊。本文就PFO-AS的相关研究进展作一综述。

关键词

卵圆孔未闭, 隐源性卒中, 介入封堵治疗, 药物治疗

Research Progress of Patent Foramen-Related Stroke

Lu He*, Zhen Yu#

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 9th, 2023; published: Mar. 16th, 2023

Abstract

The incidence of patent foramen ovale (PFO) is high, and about 1/4 adults have PFO. Nearly one-half of patients with cryptogenic stroke (CS) have a patent foramen ovale. The prediction and examination of the correlation between PFO and CS have become a research hotspot, thus providing a basis for the treatment of patent foramen ovale-related stroke (PFO-AS). At present, the treatment methods of PFO-AS mainly include interventional therapy and drug therapy, and each treatment method has its own advantages and disadvantages. In this article, the research progress of PFO-AS is reviewed.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 何露, 余震. 卵圆孔未闭相关卒中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3759-3765.

DOI: 10.12677/acm.2023.133539

Keywords

Patent Foramen Ovale, Cryptogenic Stroke, Interventional Therapy, Drug Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

我国缺血性脑卒中具有高发病率、高致死率等特点,给公共卫生带来一定挑战。隐源性卒中(Cryptogenic Stroke, CS)是一类经过全面检查仍不能明确相关病因的缺血性脑卒中,半个世纪前,CS约占缺血性脑卒中的40%,然而,随着诊断技术的进步,尤其是影像学的发展,这一比例已经下降至15%~30% [1]。当新的中风机制被揭示时,就不应被定性为CS。目前有研究显示,卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)是CS的高危因素及重要病因,2020年美国学者将此类CS定义为PFO相关卒中(PFO-associated stroke, PFO-AS) [2]。本文就PFO的危险分层及致病机制, PFO的检测方式和PFO-AS的影像学表现、复发风险预测、相关量表评分以及治疗方案作一综述。

2. PFO的危险分层及致病机制

卵圆孔是胎儿心脏房间隔的正常生理性通道,出生后,随着左心房压力的升高和肺动脉阻力的降低,原发隔和继发隔相互粘连、闭合;如果卵圆孔在出生3年后仍未闭合,则形成PFO [3]。PFO在直径、长度以及周围结构等方面具有广泛异质性,根据其解剖学特征,可分为简单型PFO和复杂型PFO;复杂型PFO包括长隧道型(≥ 8 mm)、合并房间隔动脉瘤(atrial septal aneurysm, ASA)、继发隔过厚(> 10 mm)和房间隔脂肪瘤样肥厚、过长的下腔静脉瓣或希阿里氏网(Chiari's网)等类型[4]。研究表明,PFO的解剖学特征与CS的发生风险密切相关,大尺寸PFO、PFO合并ASA、房间隔的过度活动、自发的或Valsalva动作期间大量右向左分流(right-to-left shunt, RLS)、突出的咽鼓管瓣或Chiari's网、低角度PFO及长隧道PFO被视为高危PFO [5] [6]。

反常性栓塞是PFO-AS的主要致病机制。PFO-AS的栓子主要来自静脉系统,当右心房压力升高超过左心房时,则原发隔摆动继而PFO开放出现RLS,此时来自静脉系统的栓子进入动脉系统,导致体循环栓塞。此外,还存在其他致病机制,例如PFO内原位血栓形成,左心房功能障碍的房性心律失常以及PFO合并ASA等[7]。同时也有研究表明,栓子可通过PFO阻塞脑穿支动脉导致脑白质病变(white matter lesion, WML),合并ASA的PFO与WML的严重程度密切相关[8]。

3. PFO的检测方式及PFO-AS的影像学表现

PFO的检测方法包括:经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)、经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)、经食道超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)和右声学造影(agitated saline contrast echocardiography, ASCE)。TEE长期以来被认为是检测心脏RLS的金标准,但可能出现假阴性结果,原因是TEE作为侵入性检查方式,镇静和食管插管可能会削弱Valsalva动作[9] [10]。同时TEE检查存在禁忌症(如:食管静脉曲张、食管狭窄等),从而限制了TEE的应用。TTE因探头频率高、显示图片干扰少,能更清晰地展示PFO的结构特点,但TTE无法有效显示RLS情况,无法指导临床下一步治疗方向。TCD可以判断有无分流,但由于微泡时间从左心房到达大脑中动脉的时间较长,无法准确区

分流来源心脏还是肺循环, 可用于筛查或确认 PFO 封堵术后是否存在 RLS [11]。ASCE 是超声心动图检测心内和心外分流的有力工具之一, 当右心房完全显影后 3~6 个心动周期内左心房振荡生理盐水声学造影剂显影认为存在心内分流(如 PFO), 当超过 6 个心动周期左心房才有造影剂显影, 则考虑心外分流(如肺动静脉瘘) [12]。2021 年卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南指出, 拟行 PFO 封堵术的患者, 如不能排除肺循环来源的 RLS, 应行 TEE 结合 ASCE 检查评估微泡来源[13]。

研究表明, PFO-AS 患者急性症状性梗死的病变模式为单个皮质或多个小的散在病灶, 通常累及椎基底动脉区域, 较少累及皮质下/皮质 - 皮质下区域[14], PFO 大小及长度与颅内病灶体积相关, 较大、较短的 PFO 可能与较大的缺血病灶有关[15]。在 valsalva 动作前后进行放射性核素静脉造影, 发现在 valsalva 动作期间后循环的血流量及血流速度均高于前循环, 使得静脉系统来源的栓子更易通过未闭的卵圆孔进入后循环, 这可能是责任血管多累及后循环的原因[16]。近期也有研究显示, PFO-AS 累及前循环与后循环的比例并无明显差异[17]。最近的一项研究显示, 与动脉粥样硬化性脑小血管病(atherosclerotic cerebral small vessel disease, aCSVD)及颅内静脉血栓形成(cerebral venous thrombosis, CVT)所致的 WML 不同, PFO-WML 在 FLAIR 上表现为双侧皮质下和脑室周围不对称分布的多个斑点[18]。

4. 复发风险预测

大部分 RCT 纳入的 PFO 患者多合并 ASA 且具有大 RLS, 针对此类型患者行 PFO 封堵发现卒中复发率较少, 表明 ASA 或大 RLS 的存在被认为是卒中/TIA 复发的高危因素; 然而, 是前者, 后者还是这些特征的协同作用导致中风复发风险增加, 目前仍存在争议[19]。目前也有研究显示, 小分流会增加没有常规血管危险因素的患者卒中复发风险, 这可能与 PFO 通道内原位血栓形成相关[20]。PFO 封堵术后多达 25% 的患者出现残余量分流, 残余分流的的存在, 尤其是中等或较大的残余分流, 与卒中或 TIA 复发风险增加有关, 且在年轻(≤ 50 岁)、无已知卒中危险因素(如高血压、糖尿病、高凝状态、ASA、房间隔活动度增加)的患者中更为明显[21]。Achille Gaspardone 等对 247 名行卵圆孔封堵术的患者术后 3~6 个月随访 TEE 发现 PFO 宽度 > 5 mm 和自发性大 RLS 是术后残余分流的独立预测因子[22]。有研究显示, PFO 患者中, 血同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平增高[23] [24]。Deng 等人的研究发现, PFO 闭合后 Hcy 明显降低, 同时发现 PFO 闭合后残余分流量的大小对 Hcy 有潜在影响, 完全闭合、残余量较小的患者 Hcy 降低, 中 - 大量残余分流者 Hcy 较封堵前无明显变化[23]。

5. 相关量表评分

约 1/4 的成年人出现 PFO, 只有小部分致病性 PFO 会导致 CS, 准确识别所有 CS 患者中的致病性 PFO 可以指导临床决策以选择最合适的治疗方法。目前只有矛盾栓塞风险(Risk of Paradoxical Embolism, RoPE)评分一个风险模型可以预测 PFO 与 CS 的相关性[25]; 较高的 RoPE 评分与致病性 PFO 相关, 而较低的 RoPE 评分提示偶发性 PFO [26]。RoPE 评分虽然有用且实用, 但它有几个重要的局限性: RoPE 评分不包含 PFO 的高危特征; 未考虑其他与 PFO 相关且可能增加其他不明原因栓塞性卒中(embolic stroke of undetermined stroke, ESUS)的因素, 如静脉血栓栓塞症、高凝性疾病等; RoPE 评分较高的患卒中复发率较低, 无法为患者提供全面信息[25] [27]。

PFO-AS 因果可能性(PFO-Associated Stroke Causal Likelihood, PASCAL)分类系统将 RoPE 评分与高风险 PFO 特征(大分流或 ASA)相结合, 将患者分为三类因果关系: 不可能, 可能和很有可能。当分类为很有可能时, PFO-AS 患者将从 PFO 封堵术中获益[27]。David Giannandrea 等改良了 RoPE 评分, 将评分项目的“皮质梗死”替换为英国牛津群社区脑卒中规划(oxfordshire community stroke project, OCSF)分型, 评分如下: “腔隙性脑梗死”为“0 分”, “完全前循环梗死、部分前循环梗死和后循环梗死”为“1 分”,

结果表明, 评分 > 5 分在预测致病性 PFO 方面具有 75% 的特异性和 73% 的敏感性[28]。Holda 达等通过对 PFO 形态的评估开发了 PFO 的形态学卒中因子(The Morphologic Stroke Factors of PFO, MorPFO)评分: PFO 通道长度减少 $\geq 21\%$ (7 分)、短继发隔(<8.6 mm) (5 分)、薄原发隔(<1.6 mm) (3 分)、大量右向左分流(3 分)、Valsalva 操作期间的 PFO 通道长度/高度比 ≤ 2.1 (2 分)、合并 ASA (1 分), 总分 21 分, 0~7 分表示低风险 PFO, 8~11 分表示中等风险 PFO, 12~21 分表示高风险 PFO。该模型敏感性 77%, 特异性 72%, 总体准确性 75% [29]。但这两种预测模型都具有一定局限性, 比如纳入的患者多以青 - 中年为主, 未来需要进一步的多中心研究来提高模型的精度。

总之, RoPE 评估内容较为局限, 灵敏度和特异度不足, 需要结合患者的临床体征、脑梗死模式、PFO 的解剖学特征及可能通过 PFO 诱发/诱发矛盾栓塞等情况, 评估 PFO 与栓塞的可能性。

6. 治疗方法

目前卵圆孔未闭相关卒中的治疗方式包括手术治疗及药物治疗。手术治疗主要包括经皮卵圆孔封堵术, 药物治疗主要包括抗血小板治疗及抗凝治疗。

6.1. 介入封堵治疗

早期的随机对照试验未能显示出 PFO 关闭对降低卒中复发风险的优越性[30] [31], 2017 年 CLOSE、REDUCE、RESPECT 的长期随访以及 2018 年 DEFFENCE-PFO 这 4 大随机对照试验表明在降低卒中及 TIA 复发方面, 卵圆孔封堵优于抗血小板治疗[32] [33] [34] [35]。遗憾的是, CLOSE、REDUCE、RESPECT 研究中纳入的研究人群平均年龄均 < 60 岁, 未能显示出 60 岁以上人群 PFO 封堵的优越性, 且未能显示 PFO 封堵是否优于抗凝治疗。2021 年卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南明确指出 60 岁以下的高危 PFO 患者, 建议行 PFO 封堵术, 而对 ≥ 60 岁的高危 PFO 患者, 指南尚未推荐哪种治疗方式更优[13]。最近几项临床研究显示, 与 60 岁以下的患者相比, 60 岁以上的患者行 PFO 封堵是安全的, 同样可以降低复发性卒中的风险, 表明年龄本身不应该被视为 PFO 封堵的限制因素[36] [37]。PFO 闭合后最常见的并发症是心房颤动(atrial fibrillation, AF), 但大多数房颤发生在 PFO 闭合的前 45 天, 且发作是良性的, 据报道, 只有 3.8% 的关闭后房颤发作进展为永久性房颤[38]。PFO 闭合诱发的 AF 发作明显高于药物治疗, 其机制可能是在封堵器部署期间的导管操作和穿过左心房的导线触发 AF [39]。PFO 闭合新发的房颤取决封堵器的类型, 与其他封堵器相比, 使用 Amplatzer 封堵器房颤的发生率更低[16]。有研究对比了 6 种封堵器(Cardioform, Amplatzer Cribriform, Halex, Amplatzer ASO, CardioSEAL, Amplatzer PFO)术后残余分流率及并发症发生率, 结果显示, 与其他封堵器相比, Gore Cardioform 封堵器封堵效果最佳, 术后产生的残余分流率较低, 但短暂性心房颤动的发病率明显增加[40]。

6.2. 药物治疗

PFO-AS 的药物治疗包括抗血小板和抗凝治疗。从病理生理的角度来看, 抗凝在预防 PFO-AS 方面可能优于抗血小板治疗, 因为抗凝能更好的预防深静脉血栓形成[41]。然而早期的几项华法林 vs 阿司匹林的临床研究中, 华法林在治疗效果方面都没有显示出优势, 安全性方面两者无明显差异[42] [43]。随着新型口服抗凝剂的迅速发展, 越来越多的新型口服抗凝药被纳入到研究中来。NAVIGATE ESUS 研究表示利伐沙班在预防卒中方面并不优于阿司匹林, 且增加出血风险(利伐沙班组的患者大出血发生率比阿司匹林组患者每年高 1.1 个百分点, 颅内出血的发生率在利伐沙班组每年为 0.3%, 在阿司匹林组每年为 0.1%) [44]。同样, RE-SPECT ESUS 研究对比了达比加群与阿司匹林的疗效及安全性, 结果显示达比加群治疗效果不优于阿司匹林, 虽然达比加群的大出血发生率并不高于阿司匹林组, 但增加了非大出血相关事件

的发生率[45]。几项药物预防 PFO 相关卒中的 meta 分析显示, 抗凝治疗在降低缺血性卒中复发风险方面优于抗血小板治疗[46]。最近一项前瞻性研究评估了达比加群和阿司匹林在 CS 和 PFO 患者中预防中风的作用, 结果表明, 与阿司匹林相比, 达比加群能更好地降低急性缺血性脑卒中和全身性栓塞的复发率, 此外, 达比加群没有增加脑出血的风险[47]。一项网状 meta 分析对比了不同治疗方案(PFO 封堵、抗凝、抗血小板治疗)的有效性及其安全性, 结果表明在降低 PFO-AS 复发风险方面, 手术封堵优于抗凝治疗(其中非维生素 K 拮抗剂优于维生素 K 拮抗剂), 抗血小板治疗疗效最差; 就安全性而言, 抗血小板药物相对最安全, 其次是手术干预和维生素 K 拮抗剂, 非维生素拮抗剂被认为最不安全[48]。然而新型口服抗凝剂与传统抗凝剂的差异尚不清楚, 目前尚未发现有 RCT 包含这两者的直接比较, 这给抗凝药的选择提供了新的困难。

7. 总结与展望

缺血性卒中与 PFO 相关程度不同, 介入封堵 PFO 预防卒中复发的疗效也不同。因此, 应该把 PFO 相关卒中的患者进行危险分层或者相关程度分级, 根据 PFO 造成卒中的可能性大小来选择合理的治疗手段。现有的证据表明, 对于高风险 PFO 患者, 宜首选 PFO 封堵术加术后长期抗血小板治疗。然而手术后抗血小板治疗的持续时间仍不明确, 传统口服抗凝药物与新型口服抗凝药物之间的差异仍不清楚, 抗凝治疗是否优于抗血小板治疗尚不明确, 以及 60 岁及以上 PFO-AS 患者封堵的安全性及其有效性, 未来仍需更多高质量的 RCT 研究证据。

参考文献

- [1] Saver, J.L. (2016) Clinical Practice. Cryptogenic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 2065-2074. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpl503946>
- [2] Elgendy, A.Y., Saver, J.L., Amin, Z., et al. (2020) Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale-Associated Stroke. *JAMA Neurology*, **77**, 878-886. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0458>
- [3] Teshome, M.K., Najib, K., Nwagbara, C.C., et al. (2020) Patent Foramen Ovale: A Comprehensive Review. *Current Problems in Cardiology*, **45**, Article ID: 100392. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.08.004>
- [4] Biglani, J.B., Saxon, J., Guild, C., et al. (2015) Thrombus in Transit across the Patent Foramen Ovale. *Journal of the American College of Cardiology*, **65**, 664. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(15\)60664-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(15)60664-7)
- [5] Akagi, T. (2021) Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale: Current Evidence and Future Perspectives. *Journal of Cardiology*, **77**, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.09.005>
- [6] Nakayama, R., Takaya, Y., Akagi, T., et al. (2019) Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated with Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **32**, 811-816. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.03.021>
- [7] Radico, F., Foglietta, M., Di Fulvio, M., et al. (2021) The “Dreaded PFO”: Anatomical and Functional Features of High Risk for Stroke. *European Heart Journal Supplements*, **23**, E189-E193. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab119>
- [8] Ueno, Y., Shimada, Y., Tanaka, R., et al. (2010) Patent Foramen Ovale with Atrial Septal Aneurysm May Contribute to White Matter Lesions in Stroke Patients. *Cerebrovascular Diseases*, **30**, 15-22. <https://doi.org/10.1159/000313439>
- [9] Yang, X., Wang, H., Wei, Y., et al. (2020) Diagnosis of Patent Foramen Ovale: The Combination of Contrast Transcranial Doppler, Contrast Transthoracic Echocardiography, and Contrast Transesophageal Echocardiography. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 8701759. <https://doi.org/10.1155/2020/8701759>
- [10] Johansson, M.C., Eriksson, P., Guron, C.W., Dellborg, M. (2010) Pitfalls in Diagnosing PFO: Characteristics of False-Negative Contrast Injections during Transesophageal Contrast Injections during Transesophageal Echocardiography in Patients with Patent Foramen Ovale. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **23**, 1136-1142. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.08.004>
- [11] Jesurum, J.T., Fuller, C.J., Renz, J., et al. (2009) Diagnosis of Secondary Source of Right-to-Left Shunt with Balloon Occlusion of Patent Foramen Ovale and Power M-Mode Transcranial Doppler. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **2**, 561-567. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.04.010>

- [12] 王浩, 吴伟春, 施怡声, 权欣, 陶瑾. 卵圆孔未闭右心声学造影中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(5): 449-458.
- [13] 张玉顺, 蒋世良, 朱鲜阳. 卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南[J]. 心脏杂志, 2021, 33(1): 1-10.
- [14] He, D., Shi, Q., Xu, G., *et al.* (2018) Clinical and Infarction Patterns of PFO-Related Cryptogenic Strokes and a Prediction Model. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **5**, 1323-1337. <https://doi.org/10.1002/acn3.647>
- [15] Benvenuti, F., Meucci, F., Vuolo, L., *et al.* (2022) Heart and Brain Team Careggi University Hospital, Florence, Italy. Relation between the Size of Patent Foramen Ovale and the Volume of Acute Cerebral Ischemic Lesion in Young Patients with Cryptogenic Ischemic Stroke. *Neurological Sciences*, **43**, 453-458. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05330-y>
- [16] Hayashida, K., Fukuchi, K., Inubushi, M., *et al.* (2001) Embolic Distribution through Patent Foramen Ovale Demonstrated by (99m)Tc-MAA brain SPECT after Valsalva Radionuclide Venography. *Journal of Nuclear Medicine*, **42**, 859-863.
- [17] 穆利英, 付强, 南京, 孟帅, 隋滨滨, 李子孝, 杜丽娟, 鞠奕, 赵性泉, 金泽宁. 卵圆孔未闭相关缺血性卒中的临床和神经影像学特征分析[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(5): 544-549.
- [18] Wu, X., Klomparens, K., Chen, Z., *et al.* (2022) Different Patterns of White Matter Lesions among Patent Foramen Ovale, Atherosclerotic Cerebral Small Vessel Disease and Cerebral Venous Thrombosis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **53**, 911-925. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02624-y>
- [19] Turc, G., Lee, J.Y., Brochet, E., *et al.* (2020) Atrial Septal Aneurysm, Shunt Size, and Recurrent Stroke Risk in Patients with Patent Foramen Ovale. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 2312-2320. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.068>
- [20] Thaler, D.E., Ruthazer, R., Weimar, C., *et al.* (2014) Recurrent Stroke Predictors Differ in Medically Treated Patients with Pathogenic vs. Other PFOs. *Neurology*, **83**, 221-226. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000589>
- [21] Deng, W., Yin, S., McMullin, D., *et al.* (2020) Residual Shunt after Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Stroke Recurrence: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, **172**, 717-725. <https://doi.org/10.7326/M19-3583>
- [22] Gaspardone, A., Sgueglia, G.A., De Santis, A., *et al.* (2020) Predictors of Residual Right-to-Left Shunt after Percutaneous Suture-Mediated Patent Fossa Ovalis Closure. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **13**, 2112-2120. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.004>
- [23] Deng, W., McMullin, D., Inglessis-Azuaje, I., *et al.* (2021) Effect of Patent Foramen Ovale Closure after Stroke on Circulatory Biomarkers. *Neurology*, **97**, e203-e214. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012188>
- [24] Ozdemir, A.O., Tamayo, A., Munoz, C., *et al.* (2008) Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale: Clinical Clues to Paradoxical Embolism. *Journal of the Neurological Sciences*, **275**, 121-127. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.08.018>
- [25] Alkhouli, M., Sievert, H., Holmes, D.R. (2019) Patent Foramen Ovale Closure for Secondary Stroke Prevention. *European Heart Journal*, **40**, 2339-2350. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz157>
- [26] Kent, D.M., Saver, J.L., Ruthazer, R., *et al.* (2020) Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates with the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke*, **51**, 3119-3123. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029350>
- [27] Kent, D.M., Saver, J.L., Kasner, S.E., *et al.* (2021) Heterogeneity of Treatment Effects in an Analysis of Pooled Individual Patient Data from Randomized Trials of Device Closure of Patent Foramen Ovale after Stroke. *JAMA*, **326**, 2277-2286. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20956>
- [28] Giannandrea, D., Padiglioni, C., Eusebi, P., *et al.* (2020) Clinical RoPE (cRoPE) Score Predicts Patent Foramen Ovale Detection among Stroke Patients: A Multicenter Observational Study. *Neurological Sciences*, **41**, 3227-3233. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04386-6>
- [29] Holda, M.K., Krawczyk-Ozóg, A., Koziej, M., *et al.* (2021) Patent Foramen Ovale Channel Morphometric Characteristics Associated with Cryptogenic Stroke: The MorPFO Score. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **34**, 1285-1293.e3. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.07.016>
- [30] Furlan, A.J., Reisman, M., Massaro, J., *et al.* (2012) Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 991-999. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009639>
- [31] Carroll, J.D., Saver, J.L., Thaler, D.E., *et al.* (2013) Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 1092-1100. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301440>
- [32] Mas, J.L., Derumeaux, G., Guillon, B., *et al.* (2017) Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1011-1021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705915>
- [33] Søndergaard, L., Kasner, S.E., Rhodes, J., *et al.* (2017) Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for

- Cryptogenic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1033-1042. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707404>
- [34] Saver, J.L., Carroll, J.D., Thaler, D.E., *et al.* (2017) Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1022-1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610057>
- [35] Lee, P.H., Song, J.K., Kim, J.S., Heo, R., *et al.* (2018) Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 2335-2342. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.046>
- [36] Nachoski, D., Schroeder, J., Almalla, M., *et al.* (2021) Dual-Center Experiences with Interventional Closure of Patent Foramen Ovale: A Medium-Term Follow-Up Study Comparing Two Patient Groups Aged under and over 60 Years. *Clinical Cardiology*, **44**, 386-391. <https://doi.org/10.1002/clc.23548>
- [37] Wintzer-Wehekind, J., Alperi, A., Houde, C., *et al.* (2020) Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale in Patients Older than 60 Years of Age with Cryptogenic Embolism. *Revista Española de Cardiología (Engl Ed)*, **73**, 219-224. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.07.003>
- [38] Rohatgi, N., Smilowitz, N.R., Lansberg, M.G. (2020) Perioperative Stroke Risk Reduction in Patients with Patent Foramen Ovale. *JAMA Neurology*, **77**, 1479-1480. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2619>
- [39] Varotto, L., Bregolin, G., Paccanaro, M., *et al.* (2021) Network Meta-Analysis on Patent Foramen Ovale: Is a Stroke or Atrial Fibrillation Worse? *Neurological Sciences*, **42**, 101-109. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04922-4>
- [40] Gevorgyan Fleming, R., Kumar, P., West, B., *et al.* (2020) Comparison of Residual Shunt Rate and Complications across 6 Different Closure Devices for Patent Foramen Ovale. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **95**, 365-372. <https://doi.org/10.1002/ccd.28527>
- [41] Angelini, F., Fortuni, F., Tsivgoulis, G., Agnelli, G., *et al.* (2021) Comparison of Antithrombotic Strategies in Patients with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale: An Updated Meta-Analysis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **35**, 987-993. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07068-9>
- [42] Homma, S., Sacco, R.L., Di Tullio, M.R., *et al.* (2002) Effect of Medical Treatment in Stroke Patients with Patent Foramen Ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*, **105**, 2625-2631. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000017498.88393.44>
- [43] Shariat, A., Yaghoubi, E., Farazdaghi, M., *et al.* (2013) Comparison of Medical Treatments in Cryptogenic Stroke Patients with Patent Foramen Ovale: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Research in Medical Sciences*, **18**, 94-98.
- [44] Hart, R.G., Sharma, M., Mundl, H., *et al.* (2018) Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 2191-2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>
- [45] Diener, H.C., Sacco, R., Easton, J.D., *et al.* (2019) Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1906-1917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>
- [46] Huang, W.Y., Ovbiagele, B., Lee, M. (2022) Oral Anticoagulants vs Antiplatelets in Cryptogenic Stroke with Potential Cardiac Emboli: Meta-Analysis. *European Journal of Internal Medicine*, **95**, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.08.002>
- [47] Chen, S., Cai, D., Lai, Y., *et al.* (2022) Dabigatran versus Aspirin for Stroke Prevention after Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale: A Prospective Study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **215**, Article ID: 107189. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107189>
- [48] Shen, Y., Nie, Q., Zhang, Y., *et al.* (2021) Treatment Strategies for Cryptogenic Stroke Patients with Patent Foramen Ovale: What Do We Choose? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **17**, 3205-3214. <https://doi.org/10.2147/NDT.S333930>